

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 103 13 228.7

**Anmeldetag:** 25. März 2003

**Anmelder/Inhaber:** Aventis Pharma Deutschland GmbH,  
Frankfurt am Main/DE

**Bezeichnung:** Synthese von 2-Chlormethyl-6-methylbenzoesäure-  
estern

**IPC:** C 07 C, C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 17. Juli 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident  
Im Auftrag



Agurks

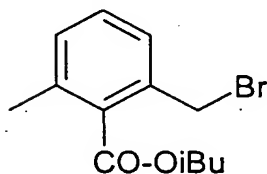
## Beschreibung

5

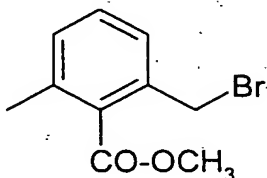
## Synthese von 2-Chlormethyl-6-methylbenzoesäureestern

2-Halogenalkylbenzoesäurederivate werden als Bausteine für die Synthese von pharmazeutischen Wirkstoffen eingesetzt. Für den Einsatz ist es aus verschiedenen Gründen erstrebenswert, lagerstabile Verbindungen zu haben, die sich zudem einfach herstellen und reinigen lassen. Zu diesen Gründen zählen z.B. die Sicherstellung einer konstanten Qualität, die Vermeidung von häufigen Kontrollen der Materialien zur Protokollierung der Produktqualität, die Vermeidung der Notwendigkeit von Kühllagern und/oder Kühltransporten, leichtes Einfüllen in Produktionsanlagen sowie einfache Reinigung von benutzten Behältern.

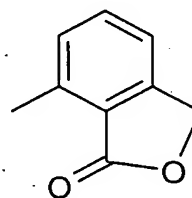
2-Brommethyl-6-methylbenzoesäureester (A1 und A2) sind beispielsweise bekannt aus WO 00/64888 (HMR 1999/S003, R = iBu (A1)) und WO 00/64876 (HMR 1999/S004, R = Me (A2)). Diese Verbindungen sind bei Raumtemperatur nicht lagerstabil, da sie spontan zum Lacton (B) cyclisieren und dabei bekanntermaßen mutagene Alkylbromide als Nebenprodukt freisetzen.



(A1)



(A2)

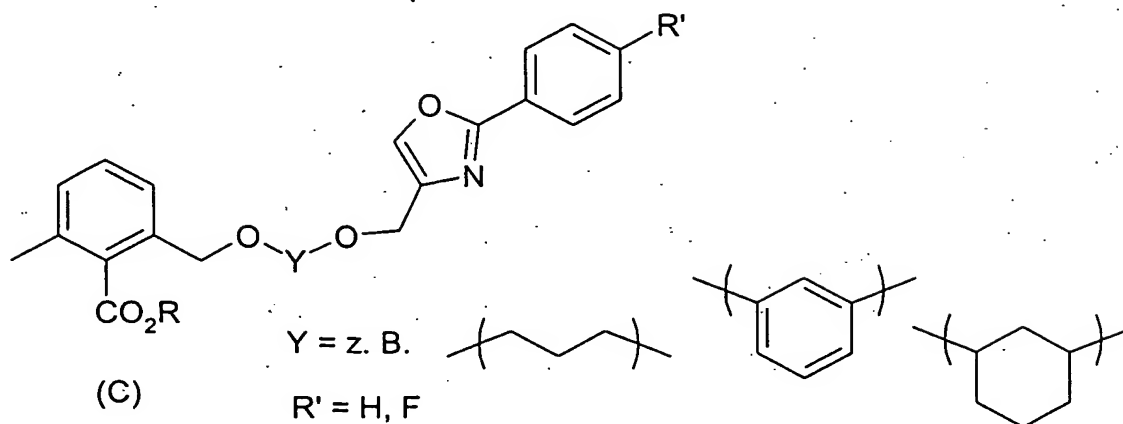


(B)

Ein Einsatz dieser thermolabilen Substanzen im technischen Maßstab ist daher mit arbeitshygienischen Risiken, Schwierigkeiten und zusätzlichen Kosten verbunden.

Die 2-Brommethyl-6-methylbenzoesäureester sind u. a. interessant als Ausgangsmaterialien für die Herstellung von PPAR $\alpha$  Agonisten wie z.B. in WO 00/64888 und WO 00/64876 beschrieben. Insbesondere seien hier die

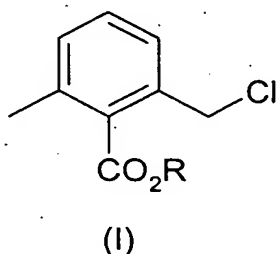
Verbindungen der Formel (C) genannt:



- 5 Es stellte sich nun die Aufgabe, stabilere Verbindungen als (A1) und (A2) zu finden, die die oben geschilderten Nachteile nicht aufweisen. Zusätzlich sollten die Verbindungen, die bei ihrer Herstellung auch aus einem Rohprodukt mit noch nicht ausreichender Reinheit anfallen können, im Gegensatz zu den Verbindungen der Formeln (A1) und (A2), aufreinigbar sein.

10

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die Verbindungen der Formel (I)



worin

15

- R H, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl oder C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-Heteroaryl bedeutet und in Alkyl und Cycloalkyl ein oder mehrere CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -O- ersetzt und Alkyl, Cycloalkyl und Aryl durch Halogen, substituiert sein können.

20

Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (I), worin

- 5 R C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl bedeutet, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind und wobei ein oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -O- ersetzt sein können.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (I), worin

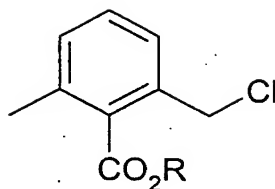
- 10 R C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl ist, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind und wobei eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O- ersetzt sein kann.

Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (I), worin

- 15 R Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, t-Butyl, Phenyl, 2-Methoxy-ethyl oder Benzyl ist.

Alkyl kann verzweigt oder unverzweigt sein. Halogen steht für Cl, Br, I, bevorzugt für Cl. Unter Heteroaryl werden 5- bis 10 gliederige aromatische Ringe verstanden, die  
 20 ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O, S enthalten, wie z.B. Pyrrol, Imidazol, Pyrazol, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Furan, Thiophen, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Triazol, Tetrazol, Triazin, Tetrazin, bevorzugt sind: Pyrrol, Imidazol, Oxazol, Thiazol und Pyridin.

- 25 Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I)



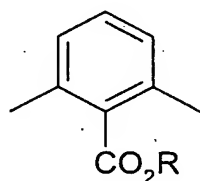
(I)

worin

R H, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl oder C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-Heteroäryl bedeutet und ein oder mehrere CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -O- ersetzt und Alkyl, Cycloalkyl und Aryl durch Halogen substituiert sein können,

dadurch gekennzeichnet, dass man

10 Dimethylbenzoesäureester der Formel (II),



(II)

worin R wie oben definiert ist,

15

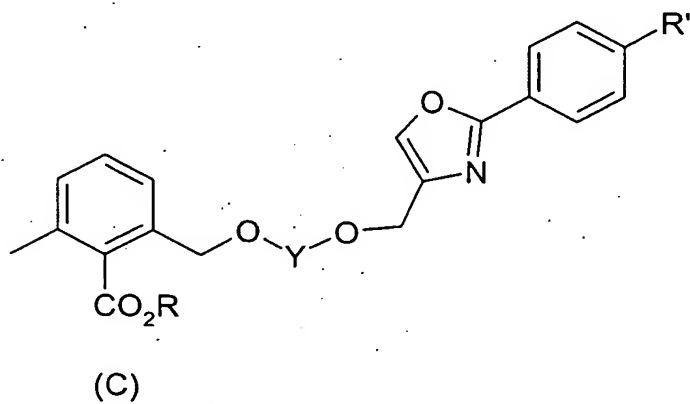
mit einem Chlorierungsreagenz, wie beispielsweise Sulfurylchlorid, N-Chlorsuccinimid (NCS), 1,3-Dichloro-5,5-dimethylhydantoin (NDDH) oder Trichlorisocyanursäure [Org Process Research&Development 2002,6,384-393], in einem inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise CCl<sub>4</sub>, Chlorbenzol oder ohne  
20 Lösungsmittel oberhalb 40°C umsetzt und anschließend gegebenenfalls reinigt.

Bevorzugt führt man die Reaktion bei 60 – 90 °C durch, bei niedrigeren Temperaturen beobachtet man Chlorierung am Aromaten. Die Aufreinigung erfolgt bevorzugt destillativ oder über eine Kieselgelfiltration.

- 5 Die Chlorverbindungen der Formel (I) sind durch ringöffnende Chlorierung der Lactone (B) nicht oder nur sehr schlecht zugänglich, da das Lactongerüst sehr stabil ist. Ferner sind die 2-Chlormethylbenzoesäurederivate überraschenderweise destillierbar, können dabei in ausgezeichneter chemischer Reinheit isoliert werden und reagieren bei Lagerung nicht spontan zu den Lactonen.

- 10 Eine Umwandlung der Chlorverbindungen der Formel (I) in reaktivere Brom- oder Jodverbindungen kann ebenfalls von Vorteil sein, um die Reaktivität dieses Molekülbausteines bei der weiteren Synthese (beispielsweise zu den PPAR $\alpha$ -Agonisten (C) ) zu erhöhen. Diese Umwandlung erfolgt mit Alkalihalogeniden in  
15 inerten Lösungsmitteln, bevorzugt mit Natriumbromid oder -iodid in Aceton am Rückfluss. Alternativ kann die Umhalogenierung und die weitere Synthese auch als Eintopfverfahren mit katalytischen oder stöchiometrischen Mengen Alkylhalogenid, bezogen auf die eingesetzte Chlorverbindung, durchgeführt werden.

- 20 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (C),



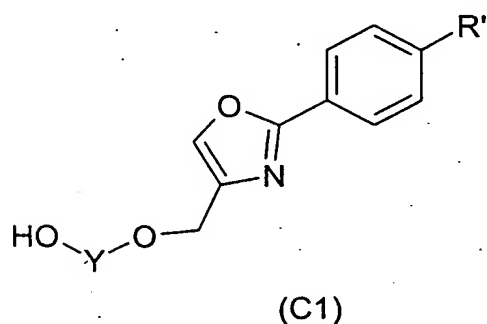
worin bedeuten

Y  $-(CH_2)_3-$ , 1,3-Phenylene, 1,3-Cyclohexandiyl,

R' H oder F,

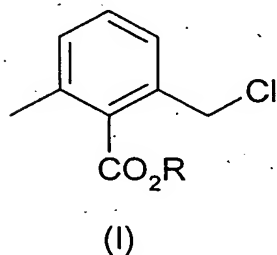
5

dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (C1)



worin Y und R' wie oben definiert sind,

10 mit Verbindungen der Formel (I)



worin R wie oben definiert ist,

15 in Toluol, NMP oder anderen aprotischen Lösungsmitteln in Gegenwart einer geeigneten Base, bevorzugt mit Kalium-tert-butylat, bei  $-78$  bis  $+50$  °C, bevorzugt bei  $-30$  bis  $+20$  °C, umsetzt und anschließend extraktiv aufarbeitet und gegebenenfalls das Endprodukt kristallisiert.

20 Die Verbindungen der Formel (I) zeichnen sich durch eine hohe Stabilität gegenüber den entsprechenden Brom-Verbindungen aus. Vergleicht man die Stabilität von 2-Brommethyl-6-methylbenzoesäuremethylester mit der der analogen Chlor-

Verbindung zeigt sich folgendes Ergebnis: 2-Chlormethyl-6-methylbenzoesäuremethylester lässt sich bei 66 – 77 °C / 0,1 mbar unzersetzt destillieren, erst eine Sumpftemperatur von über 120 °C führt zu einer signifikanten Lactonbildung. Bei Raumtemperatur lässt sie sich über mehrere Monate stabil lagern. Die Lagerstabilität von 2-Brommethyl-6-methylbenzoesäuremethylester differiert hiervon deutlich. Bei Raumtemperatur nimmt der Gehalt der Bromverbindung innerhalb von wenigen Tagen rasch ab, innerhalb einer Woche von 92,6 auf 81,0%, innerhalb von 2 Wochen auf 67,8% und innerhalb von 2 Monaten auf 7,8%. Gleichzeitig steigt der Lactongehalt von 1,9% über 13,9% nach 1 Woche und 89,5% in 2 Monaten an.

Die folgenden Beispiele seien genannt, ohne sich darauf zu beschränken:

15. Beispiel 1:

Synthese von 2-Chlormethyl-6-methylbenzoesäuremethylester

11.9 g 2,6-Dimethylbenzoesäuremethylester werden in 50 ml Chlorbenzol vorgelegt bei Raumtemperatur mit 8.2 g Sulfurylchlorid und 40 mg AIBN versetzt. Es wird 2 h bei 60-90°C gerührt. Danach wird mit 80 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase mit 100 ml 10%iger Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Chlorbenzol i. Vak. abdestilliert. Es werden 15.5 g farblose Flüssigkeit erhalten. Das Produkt wird im Hochvakuum (0.1 mbar, 66-77°C) destilliert. Ausbeute: 10,2g (71 % d. Th.; 95,2 Fl.-%).

Beispiel 2:

Synthese von 2-Chlormethyl-6-methylbenzoesäureisopropylester

19,2 g 2,6-Dimethylbenzoesäureisopropylester werden in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff vorgelegt bei Raumtemperatur mit 13,3 g N-Chlorsuccinimid und 200 mg AIBN versetzt. Es wird 3 h am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen



wird abgesaugt und das Succinimid mit 20 ml Tetrachlorkohlenstoff gewaschen. Die Filtrate werden vereinigt und Tetrachlorkohlenstoff wird i. Vak. abdestilliert. Es werden 21,8 g farblose Flüssigkeit erhalten. Das Produkt wird im Hochvakuum (0.05 mbar, 94-97 °C) destilliert. Ausbeute: 13,9 g (61 % d. Th.; 93,6 Fl.-%).

5

Beispiel 3:

Synthese von 2-Chlormethyl-6-methylbenzoesäure-2-methoxy-ethylester

10

10,4 g 2,6-Dimethylbenzoesäure-2-methoxy-ethylester werden bei Raumtemperatur mit 5,4 g Sulfurylchlorid und 40 mg AIBN versetzt. Es wird 1-2 h bei 60-90 °C gerührt. Danach wird mit 20 ml Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Produkt wird im Hochvakuum (0,02 mbar, 95-103 °C) destilliert. Ausbeute: 6,4 g (66 % d. Th.; 91,8 Fl.-%).

15

Beispiel 4:

Synthese von 2-Chlormethyl-6-methylbenzoesäurebenzylester

20

12,0 g 2,6-Dimethylbenzoesäurebenzylester werden in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff vorgelegt bei Raumtemperatur mit 5,4 g Sulfurylchlorid und 40 mg AIBN versetzt. Es wird 4-5 h am Rückfluss gerührt. Danach wird mit 40 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase mit 50 ml 10%iger Natriumsulfit-Lösung gewaschen und die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet. Die produkthaltige Lösung wird über Kieselgel filtriert und mit 20 ml Tetrachlorkohlenstoff nachgewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. erhält man das Produkt als hellgelbes Öl. Ausbeute: 8,0g (73 % d. Th.; 88,4 Fl.-%).

25

Beispiel 5:

30

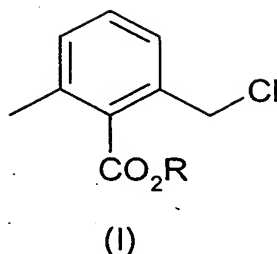
2-Methyl-6-[3-(2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-propoxymethyl]-benzoesäure

4.8 g 2-Chlormethyl-6-methylbenzoesäuremethylester werden in 250 ml Aceton bei Raumtemperatur gelöst und mit 35 g Natriumiodid versetzt. Die Mischung wird 6 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Solvent bei 0°C i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird mittels LC-MS analysiert (87.7 Fl.-% 2-Iodmethyl-6-

- 5 methylbenzoesäuremethylester) und in 20 ml Toluol gelöst. Die Lösung wird innerhalb von 10 min bei – 20°C zu einer Mischung von 5.0 g 3-(2-Phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-propan-1-ol, 4.8 g Kalium-tert.-butylat und 30 ml Toluol getropft. Danach wird 6 h bei – 20°C gerührt, mit 100 ml Wasser verdünnt und die wässrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wird mit 40 ml NMP und 10 ml 32%iger
- 10 Natronlauge versetzt und 8 h am Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird mit 100 ml Wasser versetzt und zweimal mit je 25 ml MTB-Ether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 5 ml Essigsäure angesäuert und zweimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Nach dem Trennen der Phasen wird die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvent i. Vak. entfernt. Nach der
- 15 Kristallisation aus Diisopropylether erhält man 4.2 g 2-Methyl-6-[3-(2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-propoxymethyl]-benzoesäure (50 % d. Th., 99,2 HPLC-Fl.-%)

## Patentansprüche:

## 5 1. Verbindungen der Formel (I)



worin

10 R H, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl oder C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-Heteroaryl bedeutet und in Alkyl und Cycloalkyl ein oder mehrere CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -O- ersetzt und Alkyl, Cycloalkyl und Aryl durch Halogen, substituiert sein können.

15

2. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

R C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl bedeutet, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind und wobei ein oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -O- ersetzt sein können.

20

3. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2, worin

25 R C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl ist, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind und wobei eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O- ersetzt sein kann.

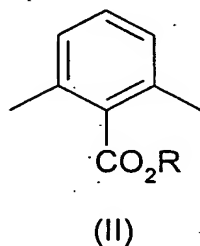
4. Verbindungen der Formel (I) gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, worin

5 R Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, t-Butyl, Phenyl, 2-Methoxy-ethyl oder Benzyl ist.

5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) gemäß den

10 Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man

Dimethylbenzoesäureester der Formel (II),



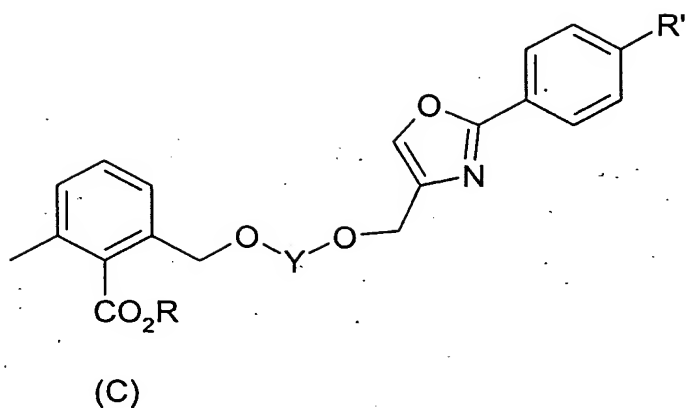
15

worin R wie oben definiert ist,

mit einem Chlorierungsreagenz in einem inerten Lösungsmittel oder ohne Lösungsmittel oberhalb 40°C umgesetzt und anschließend gegebenenfalls reinigt.

20

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (C),

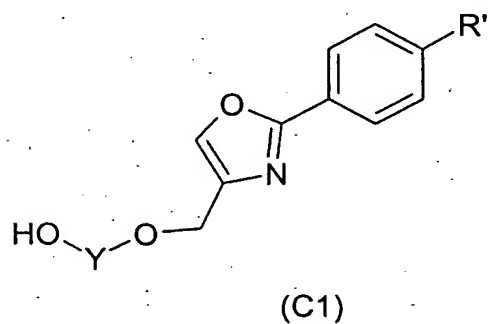


worin bedeuten

5 Y  $-(CH_2)_3-$ , 1,3-Phenylen, 1,3-Cyclohexandiyl,

R' H oder F,

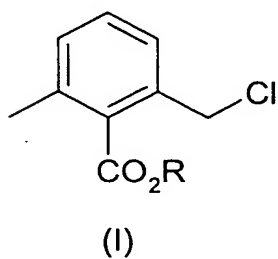
dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (C1)



10

worin Y und R' wie oben definiert sind,

mit Verbindungen der Formel (I)



15

worin R wie oben definiert ist,

in Toluol, NMP oder anderen aprotischen Lösungsmitteln in Gegenwart einer geeigneten Base, bei  $-78$  bis  $+50$  °C umgesetzt und anschließend extraktiv aufarbeitet

5 und gegebenenfalls das Endprodukt kristallisiert.

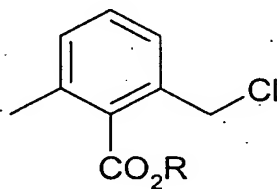
7. Verwendung der Verbindungen der Formel (I) gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung von PPAR-alpha Agonisten der allgemeinen Formel (C).

## Zusammenfassung:

## Synthese von 2-Chlormethyl-6-methylbenzoesäureestern

5

Es wird ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I)



(I)

- 10    worin R        H, gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Alkyl-Aryl oder Heteroaryl bedeutet und in Alkyl und Cycloalkyl ein oder mehrere  $\text{CH}_2$ -Gruppen durch  $-\text{O}-$  ersetzt sein können, beschrieben. Die Verbindungen der Formel (I) sind wertvolle Zwischenprodukte bei der Synthese von  $\text{PPAR}\alpha$ -Agonisten.

15